



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 195 28 461 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A23 L 1/29 A  
A 23 L 1/30  
A 23 L 1/302

⑳ Aktenzeichen: 195 28 461.5  
㉔ Anmeldetag: 3. 8. 95  
㉕ Offenlegungstag: 6. 2. 97



= EP 756 827 A2, ?

DE 195 28 461 A 1

㉗ Anmelder:  
B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, DE  
  
㉘ Vertreter:  
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,  
50667 Köln

㉚ Erfinder:  
Windelband, Albrecht, Dipl.Oec.troph., 34212  
Melsungen, DE; Pausch, Gudrun, Dipl.Hum.Biol.,  
34212 Melsungen, DE; Karsten, Simone,  
Dr.Oec.troph., 34286 Spangenberg, DE

㉞ Entgegenhaltungen:  
DE 44 17 851 C1  
DE 43 04 394 A1  
DE 38 14 806 A1  
EP 03 67 724 B1  
EP 06 26 177 A2  
EP 06 26 176 A2  
EP 06 26 175 A2  
WO 93 16 595 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉟ Präparat zur Ernährung

㊱ Gegenstand der Erfindung ist ein Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäuremuster

- (a) einen MCT-Anteil von 30-70%
- (b) ein Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
- (c) ein Verhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
- (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung des obengenannten Präparats zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischen Entzündungsgeschehen oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

*Stearidonsäure  
nicht vorhanden*

E

DE 195 28 461 A 1

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser.

Die Bedeutung der nutritiven Immunmodulation ist seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher Forschungsaktivitäten. Heute besteht die Intention, die Immunfunktionen durch eine gezielte Nährstoffzufuhr zu steigern, um das Wohlbefinden der Patienten und das "clinical outcome" zu verbessern.

Bei Patienten mit verminderter Immunkompetenz, wie beispielsweise bei HIV- oder Tumorkranken tritt im Verlauf der Erkrankung häufig ein progredienter Gewichtsverlust mit nachfolgender Kachexie oder Anorexie auf. Zu den wesentlichen Folgen der Malnutrition gehören die Verminderung der Lebensqualität sowie eine Zunahme der Morbidität (wie Pneumonie, Harnwegsinfekte, Abszesse, Wundheilungsstörungen) und der Komplikationsrate nach Strahlen- und Chemo-Therapie und nach chirurgischen Eingriffen. Außerdem führt die Katabolie körpereigener Proteine zu deutlichen Funktionsstörungen verschiedener Organe, wie dem Immunsystem und dem Gastrointestinaltrakt. (P. Schauder (1991); Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed.), pp 1–18, Karger Verlag Basel).

Das Auftreten der Kachexie kann unter anderem auf Imbalancen der Immunfunktionen zurückgeführt werden. Relevant sind in diesem Zusammenhang vor allem einige Cytokine, die von verschiedenen immunkompetenten Zellen synthetisiert werden. Die Mediatoren können als Modulatoren des Substrat- und Energiestoffwechsels sowie durch Hemmung des Appetits eine negative Energiebilanz begünstigen (U. Keller (1991); Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed.), pp 213–222, Karger Verlag Basel; O. Selberg, A. Weimann, M.J. Müller (1991): Ernährung und Tumorerkrankungen; P. Schauder (Ed.), pp 198–213, Karger Verlag Basel). Die dadurch bedingte Malnutrition kann wiederum eine Verminderung der Immunfunktionen und eine Erhöhung der Infektanfälligkeit hervorrufen. Aus diesen synergistischen Wechselbeziehungen resultiert ein *circulus vitiosus*.

Eine hohe Fettzufuhr über einen längeren Zeitraum beeinträchtigt die Funktionen des Immunsystems. Umgekehrt kann bei Gesunden und bei Tumorkranken durch eine Reduzierung des Fettanteils in der Diät auf ca. 25 Energieprozent eine Stimulation verschiedener immunologischer Parameter erzielt werden (J. Barone, JR. Hebert, MM. Reddy (1989): *Am J. Clin. Nutr.* 50: 861–867; DS. Kelly, RM. Dougherty, LB. Branch et al (1992): *Clin Immunol Immunopathol* 62: 240–244; SN Meydani, AH. Lichtenstein; S. Cornwall et al (1993): *J. Clin. Invest.* 92: 105–113; BK. Garritson, A. Nikaein, MA. Gorman et al (1994): Symposium Adjuvant Nutrition in cancer treatment, March 1994, San Diego, California (Abstract)). Das Handelsprodukt Supportan®, welches bei kachektischen Tumorkranken angewendet wird, hat einen hohen Fettanteil von 50 Energieprozent. Dieses Produkt kann daher keine optimalen Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung der Immunkompetenz der Patienten bieten.

Handelsübliche Sondennahrungen werden weitgehend auf Basis von Sojabohnenöl hergestellt. Das Fettsäuremuster im Sojabohnenöl setzt sich zusammen aus: 54% Linolsäure, 24% Ölsäure, 11% Palmitinsäure, 7%  $\alpha$ -Linolensäure, 4% Stearinsäure. Daher ist im Vergleich zur normalen Ernährung der Anteil der essentiellen Linolsäure ( $\omega$ -6-Fettsäure) ausgesprochen hoch, während andere Fettsäuren gar nicht oder nur vergleichsweise gering enthalten sind. Linolsäure wirkt aber bei hoher Dosierung in vivo hemmend auf verschiedene immunologische Parameter (J. Nordenström, CJ. Arstrand, A. Wiernick (1979): *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2416–2422; I. Fraser, J. Neotolemos, P. Wood et al (1983): *Clin. Nutr.* 2: 37–40; DMA. Francis, BK. Shenton (1987): *Aus. N.Z. J. Surg.* 57: 323–329; JRT. Monson, PC. Sedmann, CW. Ramsden et al (1988): *Eur. J. Surg. Oncol.* 14: 435–443; CA. Gogos, FE. Kalfarentzos, NC. Zoumbos (1990): *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 119–122). Klinische Beobachtungen unterstützen diese Befunde. Zum einen kann nach hoher Linolsäure-Zufuhr eine Zunahme der septischen Komplikationen beobachtet werden (PJ. Guillou (1993): *Proc. Nutr. Soc.* 52: 91–100). Zum anderen wird Linolsäure erfolgreich im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie (z. B. nach Nierentransplantation (ML. McHugh, R. Wilkinson, RW. Elliott et al (1977): *Transplantation* 24: 263–267), bei Multipler Sklerose (JH. Millar, KJ. Zilkha, MJS. Lanman et al (1973): *Brit. Med. J.* 1: 765–768) oder bei rheumatischer Arthritis (JM. Kremer, AV. Michalek, L. Linninger et al (1985): *Lancet* i: 184–187) als Adjuvans eingesetzt. Derartige Effekte sind allerdings bei Patienten unerwünscht, die bereits eine geschwächte Immunkompetenz aufweisen. Daher sollte das Fettsäuremuster der Sondendiät an die Stoffwechselsituation angepaßt sein.

Die Fischöle Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sind in Handelsprodukten wie Impact® und Supportan® enthalten. Der Gehalt an diesen  $\omega$ -3-Fettsäuren beträgt 0,17 g/100 ml (Supportan®) beziehungsweise 0,31 g/100 ml (Impact®). Dies entspricht 2,65 beziehungsweise 4,65 g/Tag bei einer empfohlenen täglichen Zufuhr von 1500 ml. Folgende Anwendungsbereiche werden für diese Produkte angegeben: Patienten mit hypermetabolem Zustand mit erhöhtem Infektionsrisiko (Impact®) sowie kachektische Tumorkranken (Supportan®). Studienergebnisse zeigen allerdings, daß bei einer langfristigen Fischölapplikation von mehr als 1 g pro Tag verschiedene immunologische Funktionen gehemmt werden. Dazu zählt eine Abnahme im CD4/CD8-Verhältnis (SN. Meydani, S. Endres, MM. Woods et al (1991): *Nutr. Immunol.* 121: 547–555), eine verminderte Reaktion gegenüber dem Recall-Antigen-Hauttest (Meydani loc. cit.), eine verminderte Synthese von Akut-Phase-Proteinen (E. Ernst, T. Saradeth, G. Achhammer (1991): *Eur. J. Clin. Invest.* 21: 77–82; AL. Cooper, L. Gibbons, MA. Horan et al (1993): *Clin. Nutr.* 12: 321–328), eine Abnahme der Chemotaxis von neutrophilen Lymphocyten (RI. Sperling, AL. Benincaso, CT. Knoell, JK. Larkin (1993): *J. Clin. Invest.* 91: 651–660) sowie eine geringere Cytotoxizität der natural killer cells (N. Yamashita, M. Maoyama, K. Yamazaki, T. Hamazaki, S. Yano (1991): *Clin. Immunol. Immunopath.* 59: 335–345). Der hohe Gehalt an Fischölen in den benannten Produkten ist daher bei den ausgewiesenen Indikationsstellungen von Nachteil.

Aus den mehrfach ungesättigten Fettsäuren der  $\omega$ -3 und  $\omega$ -6-Reihe werden im Intermediärstoffwechsel

verschiedene Mediatoren gebildet, die sich in ihren Wirkprofilen zum Teil deutlich unterscheiden. Die ungesättigten Fettsäuren konkurrieren bei der Metabolisierung um das gleiche Enzymsystem. Daher sollen die Fettsäuren aus der  $\omega$ -3 und  $\omega$ -6 Reihe in einem ausgewogenen Verhältnis zugeführt werden. Empfehlenswert ist ein Verhältnis der  $\omega$ -3- zu  $\omega$ -6-Fettsäuren im Gewichtsverhältnis von 1 zu 3 bis 1 zu 7 (P. Budowsky, MA. Crawford (1985): *Proc. Nutr. Soc.* 44: 221–229; G. Wolfram (1987): *Infusionsther.* 14 (Suppl. 3): 20–28).

Glutamin ist im eigentlichen Sinne eine nichtessentielle Aminosäure. Dennoch gewinnt sie besonders in der klinischen Ernährung einen zunehmenden Stellenwert, da in zahlreichen Studien die nutritive Bedeutung dieser Aminosäure gezeigt werden konnte (TR. Ziegler et al. (1992) *Annals of Internal Medicine*, 116: 821). Glutamin ist ein wichtiges Energiesubstrat für schnell proliferierende Zellen, wie z. B. für immunkompetente Zellen und Enterocyten. Außerdem ist Glutamin als Aminogruppendonor an der Synthese von RNA und DNA beteiligt und somit für alle Zellteilungen erforderlich.

Daher ist Glutamin ein wichtiger Nährstoff zur Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Funktionen. Wie klinische Studien zeigen, verbessert Glutamin die Struktur und Integrität der Darmmucosa (RRW). van der Hulst, BK. van Kreel, MF. von Meyenfeldt et al. (1993): *Lancet* 341: 1363–1365; W. Scheppach, C. Oges, P. Bartram, ST. Christl, F. Richter, G. Dusel, P. Stehle, P. Fürst, H. Kasper (1994): *Gastroenterology* 107, 429–434; H. Tremel, B. Kienle, LS. Weilemann, P. Stehle, P. Fürst (1994): *Gastroenterology* 107; 1595–1601). Tierexperimentell kann durch orale Glutamingaben die bakterielle Translokation und Sepsis vermindert werden (L. Gianotti et al., *J. of Parenteral and Enteral Nutrition* (1985), Vol. 19) 60). Außerdem ist Glutamin wichtiges Nährsubstrat für Immunzellen und daher bei Stresssituationen wie Trauma, Infektion oder Kachexie vorteilhaft (M.S.W. Ardawi (1985): 21, 1–44). Bei diesen Stoffwechsellagen sind aber die Glutaminspiegel im Blutplasma erniedrigt (J. Askanazi, P. Fürst, CB. Michelsen (1980): *Ann. Surg.* 191: 465–472) und in der Muskulatur ist eine Glutamin-Depletion nachweisbar (MK. Chen, NJ. Espat, KL. Bland et al. (1993): *Ann. Surg.* 217: 655–667). Diese Aspekte erklären die Vorteile einer glutaminreichen Diät bei den genannten Indikationen. Aufgrund der großen Instabilität von Glutamin ist eine Substitution dieser Aminosäure in isolierter Form weder für enterale noch für parenterale Zubereitungen möglich. Daher war es bisher schwierig, den Glutamingehalt in den Sondennahrungen auf die besonderen Bedürfnisse der genannten Zielgruppe abzustimmen.

Die Aminosäure Arginin ist unter anderem Ausgangssubstanz für die Synthese von Collagen und Polyaminen. Daher kann Arginin möglicherweise zur Verbesserung der Wundheilung beitragen und das Wachstum, die Teilung und die Differenzierung immunkompetenter Zellen begünstigen. Einen hohen Arginin-Gehalt weist das Handelsprodukt Impact® (1,25 g/100 ml) auf. Bei gesunden Probanden konnte unter dem Zusatz von Arginin zwar ein Anstieg der Collagen-Synthese gezeigt werden (A. Barbul, SA. Lazarou, DT. Efron et al. (1990): *Surgery* 108: 331–337; SJ. Kirk, M. Hurson, MC. Regan et al. (1993) *Surgery* 114: 155–160), dementsprechend konnte bei Patienten aber keine Verbesserung der Wundheilung nachgewiesen werden. Auch hinsichtlich der immunologischen Effekte liegen keine eindeutigen Daten vor. Allerdings konnte tierexperimentell durch Arginin im Vergleich zu Ornithin, eine Zunahme im Tumorwachstum beobachtet werden (VB. Grossie, K. Nishioka, JA. Ajani et al. (1992): *Surg. Oncol.* 50: 161–167).

Cystein spielt als Schwefel-haltige Aminosäure und als Bestandteil des Glutathions möglicherweise eine wichtige Rolle als Antioxidanz. Vor diesem Hintergrund wird der therapeutische Einsatz vor allem bei HIV-Infektion diskutiert. Unterstützend sind die Beobachtungen, daß HIV-Patienten einen verminderten Cystein-Spiegel im Blutplasma (R. Buhl, KJ. Holroyd, A. Mastrangeli et al. (1989): *Lancet* ii: 1294–1298) und einen geringeren intrazellulären Glutathion-Gehalt (HP. Eck, H. Gmunder, M. Hartmann et al. (1989): *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 370: 101–108) aufweisen. Außerdem wurde in Zellkulturversuchen eine Abnahme der HIV-Replikation durch den Zusatz von Cystein gezeigt (M. Roederer, FJT. Staal, PA. Raju et al. (1990): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 4884–4888; S. Mihm, J. Ennen, U. Pessara et al. (1991) *Aids* 5: 497–503).

Als immunstimulierende Komponente wird der Zusatz von RNA-Hefen in enteralen Diäten diskutiert. Hintergrund dieser Überlegung ist die Tatsache, daß Pyrimidine für das Wachstum und die Proliferation von Zellen erforderlich sind. Daher können Pyrimidin-haltige Nährlösungen möglicherweise die zellulären Immunfunktionen verbessern. RNA-Hefen sind in den Handelsprodukten Impact® (0,12 g/100 ml) und Supportan® (0,13 g/100 ml) enthalten.

Der therapeutische Nutzen von RNA-Hefen konnte durch klinische Studien nicht einwandfrei belegt werden. In den bekannten Studien zu dieser Thematik lassen sich die beobachteten Effekte nicht ursächlich auf den erhöhten RNA-Gehalt in der Diät zurückführen (FB. Cerra, S. Lehmann, N. Konstantinides et al. (1991): *Nutrition* 7: 193–199; JM. Daly, MD. Lieberman, J. Goldfine et al. (1992): *Surgery* 112: 56–67). Bei der Diskussion über die therapeutische Effizienz ist zu berücksichtigen, daß maximal 20% der aufgenommenen RNA für den Intermediärstoffwechsel bioverfügbar sind (15th Congress on Clinical Nutrition and Metabolism 1993, Pharmalists Circle). Außerdem ist zu bedenken, daß durch einen Hefezusatz die für Sondennahrungen gewünschte Purinfreiheit nicht gegeben ist.

Aufgrund der neueren Erkenntnisse über den Radikalstoffwechsel gewinnen die Antioxidantien (Vitamin E, Vitamin C,  $\beta$ -Carotin und Selen) für die klinische Ernährung zunehmend an Bedeutung. Als Scavenger von sauerstoffreaktiven Substanzen schützen sie die Zellen vor Schädigungen der Membran und der DNA (H. Böhles, Z. Geriatrie (1991) 4: 358–372). Außerdem sind alle Antioxidantien effektive Stimulatoren der humoralen und zellulären Immunantwort (A. Bendich 1993 *Vitamin E and human immune functions*. In: *Human Nutrition – A comprehensive treatise*, Vol. 8, Nutrition and Immunology, Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp: 217–228; A. Roe, CJ. Fuller 1993: *Carotinoids and immune function*. In: *Human Nutrition – A comprehensive treatise*, Vol. 8 Nutrition and Immunology, Klurfeld DM. (Ed.) Plenum Press NY, 229–238; BV. Siegel 1993: *Vitamin C and the immune response in health and disease*. In: *Human Nutrition – A comprehensive treatise*. Vol. 8 Nutrition and Immunology, Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp: 167–196; JR. Stabel, JW. Spears 1993: *Role of selenium in immune responsiveness and disease resistance*. In: *Human Nutrition – A comprehensi-*

ve treatise. Vol 8 Nutrition and Immunology; Klurfeld DM (Ed.) Plenum Press NY, pp: 217—228). Für die optimale Wirksamkeit ist die kombinierte Verabreichung der Antioxidantien entscheidend (Trabold 1993 PTA heute 7: 669—672).

- Der Zusatz von Antioxidantien ist insbesondere bei Patienten mit geschwächter Immunkompetenz, Tumorpä-  
 5 tienten und proinflammatorischen Erkrankungen wichtig, da diese Erkrankungen vielfach mit einer verstärkten Radikalgenese einhergehen, insbesondere während der Strahlen- und Chemotherapie (M.R. Clemens et al. (1994): Einflüsse von Chemo- und Strahlenbelastung auf den Antioxidantienstatus. Vit. Min. Spur. 9: 76—81; M.P. Look, E. Musch (1994): Lipid peroxides in the polychemotherapie of cancer patients. Pharmacology 40: 8—15; C. Sappey et al. (1994) Vitamin, trace element and peroxide status in HIV seropositive patients: asymptomatic  
 10 patients present a severe beta-carotene deficiency, Clin. Chim. Acta 230: 35—42). Außerdem haben diese Patienten einen schlechten Versorgungsstatus mit Antioxidantien (D.A. Roe et al. (1992): Effects of drugs on vitamin needs. Ann NY Acad. Sci 669: 156—164; K. Winnefeld et al. (1995): Der Selen- und Antioxidantienstatus bei verschiedenen Krankheitsbildern. Med. Klin. Suppl. 1: 7—10).

- WO 93/16 595 beschreibt eine flüssige Ernährungsmittelzusammensetzung für Trauma- oder chirurgische  
 15 Patienten mit einer Kaloriendichte von etwa 1,2 bis 1,5 kcal/ml und einem Kalorien Stickstoffverhältnis von etwa 112 : 1 bis 145 : 1. Ein Teil des Proteinsystems umfaßt teilweise verdautes Protein, wobei ein Energiegehalt von 1 bis 3 Energieprozent des Produkts auf L-Arginin zurückgeht. Das Fettsäuremuster weist ein Verhältnis von Linolsäure zu  $\alpha$ -Linolensäure im Bereich von 3,5 : 1 bis 5,5 : 1 auf. Diese Lösung wird in der Tiermedizin eingesetzt.

- Die EP 0 626 175 A2, EP 0 626 176 A2 und EP 0 626 177 A2 betreffen Präparate zur enteralen Ernährung in  
 20 der Humanmedizin, insbesondere zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, wobei das Präparat ein Sojaproteinhydrolysat mit einer speziellen Molekulargewichtsverteilung ist, die durch Größenaus-  
 schlußchromatographie bestimmt wird. 30 bis 60% der Teilchen haben ein Molekulargewicht im Bereich von 1500 bis 5000 Daltons. Das Präparat enthält weiterhin eine Quelle von intaktem Protein. Das Fettsäuremuster  
 25 weist ein Verhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -3-Fettsäuren von etwa 1,3 bis 2,5 : 1 auf.

- Die EP 0 611 568 A1 beschreibt Präparate zur enteralen Ernährung, insbesondere von onkologischen Patien-  
 30 ten, wobei die Präparate Fette und gegebenenfalls Kohlenhydrate und/oder Proteine sowie gegebenenfalls andere übliche Nährstoffe, Hilfsstoffe und Zusatzstoffe enthalten. Diese Präparate sind durch die Kombination eines hohen Fettangebots mit einer speziellen Fettkomponente, die durch das spezielle Fettsäuremuster und das  
 spezielle Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu den  $\omega$ -6-Fettsäuren charakterisiert ist, auf die besonderen Stoffwech-  
 selverhältnisse der Tumorpatienten ausgerichtet, und zwar sowohl im Hinblick auf die energetische Versorgung  
 von Patienten als auch zur Unterstützung seiner Abwehrlage. Die Fettkomponente der hier beschriebenen  
 Präparate weist das folgende Fettsäuremuster, angegeben in Gewichtsprozent, bezogen auf den Gesamtfettge-  
 halt auf, wobei die Fettsäuren sowohl in freier Form als auch in Form von verträglichen Salzen und/oder Estern  
 35 vorliegen können:

Ölsäure	30—55 Gew.-%
Linolsäure	3—20 Gew.-%
$\alpha$ -Linolensäure	0,5—8 Gew.-%
40 Eicosapentaensäure und	1—10 Gew.-% und
Docosahexaensäure zusammen	
sonstige $\omega$ -3-Fettsäuren	0—0,5 Gew.-%,

- wobei das Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu den  $\omega$ -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 2,1 bis 1 : 3 liegt. In den hier  
 45 beschriebenen Präparaten kann, bezogen auf das gesamte Präparat, der Fettgehalt 40—65 Energieprozent, der  
 Proteingehalt 12—25 Energieprozent und der Kohlenhydratgehalt 20—45 Energieprozent ausmachen. Die  
 Fettkomponente kann auch MCT enthalten.

- In der WO 87/01589 wird ein Verfahren zur Behandlung von katabolischen Fehlfunktionen in der Tiermedizin  
 50 beschrieben, wobei die verabreichte Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge von Glutamin oder  
 einem Analogon enthält.

- In der EP 0 367 724 B1 werden immunstimulierende Zusammensetzungen beschrieben, die in einer Einheits-  
 dosis enthalten: 3 bis 40 g Arginin oder eine äquivalente Menge eines Argininvorläufers oder Ornitin, 0,1 bis 4,0 g  
 RNA oder eine äquivalente Menge einer anderen Nukleotidbasenquelle, 0,1 bis 20 g  $\omega$ -3-polyungesättigte  
 55 Fettsäuren und 0,1 bis 20 g  $\omega$ -6-polyungesättigte Fettsäuren.

Die WO 91/09524 betrifft die Behandlung von Humanpatienten bezüglich der Immunantwort oder zur Re-  
 duktion der Schwere des Abbaus der Humanimmunreaktion durch Verabreichung von Arginin oder Ornitin  
 oder einem funktionellen Analogon dieser Aminosäuren.

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines verbesserten Präparates zur  
 60 enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder  
 Tumorpäatienten, das diesen Indikationen besondere Aufmerksamkeit schenkt und dabei insbesondere die Ver-  
 stoffwechselung verschiedener Fette und/oder Fettsäuren, deren Wirkung auf immunologische Vorgänge und/  
 oder damit verbundene Prozesse und Krankheiten sowie deren Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe berücksichtigt.  
 Darüber hinaus galt es, die Rolle von speziellen Aminosäuren im Stoffwechsel, insbesondere Glutamin, Arginin  
 und Cystein sowie ebenfalls deren Wirkung auf immunologische Vorgänge und damit verbundene Prozesse und  
 65 Krankheiten sowie deren Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe und Stabilität der verfügbaren Derivate zu berück-  
 sichtigen.

Weiterhin bestand die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, die Verstoffwechselung von RNA-Hefen

sowie deren Wirkung auf metabolische Vorgänge und die damit verbundenen Prozesse und Krankheiten zu berücksichtigen. Eine weitere Aufgabenstellung der vorliegenden Erfindung ergibt sich aus der funktionalen Bedeutung von Antioxidantien im Intermediär-Stoffwechsel sowie ebenfalls deren Wirkung auf immunologische Vorgänge und damit verbundene Prozesse und Krankheiten sowie deren Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Hauptaufgabe gelöst durch ein Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäuremuster

- (a) einen MCT-Anteil von 30–70%
- (b) ein Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
- (c) ein Verhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
- (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung wird eine vollständig bilanzierte Sondennahrung, die zur ausschließlichen und ergänzenden enteralen und/oder oralen Ernährung bestimmt ist, zur Verfügung gestellt. Die Nährstoffzusammensetzung dieser Diät ist speziell auf den Bedarf von Patienten mit geschwächter Abwehrlage abgestimmt. Daher ist die Anwendung der erfindungsgemäßen Präparate vor allem im Rahmen der Ernährungstherapie von Tumor-, Aids- und Streßpatienten, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischem Entzündungsgeschehen, Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei Trauma und Verbrennungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Präparate weisen einen relativ niedrigen Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, insbesondere 25 Energieprozent auf, der optimale Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung der Immunkompetenz der Patienten bietet.

Der MCT-Anteil des Fettsäuremusters beträgt erfindungsgemäß 30 bis 70% und insbesondere 30 bis 50%. Mittelkettige Fettsäuren haben gegenüber den langkettigen Fettsäuren eine deutlich geringere immunsuppressive Wirkung und sind daher als Energiesubstrat gut geeignet (W.A. Gogos et al. (1994), J. Am. Coll. Nutr. 13: 40–44, Sedman et al. (1991) Br. J. Surg. 78: 1396–1399 und Gogos et al. (loc. cit.)). Geringe Mengen an MCT-Fettsäuren sind weniger geeignet, da sonst der immunologische Effekt nicht zum Tragen kommt. Höhere Mengen sind ebenfalls nicht geeignet, da bei einem Fettanteil von 20–30 Energieprozent der Bedarf an essentiellen Fettsäuren nicht gedeckt werden kann.

Der Gehalt an Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure in den erfindungsgemäßen Präparaten ist gegenüber im Handel erhältlichen Produkten Impact® oder Supportan® deutlich vermindert und entspricht lediglich 0,05 bis 1 g pro 100 ml entsprechend einer Tagesdosis von etwa 1 g.

Erfindungsgemäß wird das Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 7, vorzugsweise im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 5 eingestellt, um ein ausgewogenes Verhältnis der  $\omega$ -3- zu den  $\omega$ -6-Fettsäuren zu erhalten.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Präparat, bei dem das Fettsäuremuster durch Mischung von MCT-Öl, Rüböl, Borretschöl, Nachtkerzenöl und/oder Fischöl eingestellt wird. Mit den genannten Ölen ist es ohne weiteres möglich, die obengenannten Verhältnisse der verschiedenen Säuren untereinander einzustellen.

Neben dem Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren ist das Verhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu den  $\omega$ -9-Fettsäuren erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung. Hierbei ist wesentlich, daß das Verhältnis von  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -9-Fettsäuren im Bereich von 1 : 0,7 bis 1 : 1,4 eingestellt wird, da die ungesättigten Fettsäuren bei der Metabolisierung um das gleiche Enzymsystem konkurrieren. Damit diese Stoffwechselwege in gleicher Intensität ablaufen können, ist eine ausgewogene Zufuhr dieser Fettsäuren wichtig.

Auch das Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung und wird auf dem Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 1,5 eingestellt, da nur unter diesen Bedingungen das gewünschte ausgeglichene Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren und das Verhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -9-Fettsäuren gewährleistet werden kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das erfindungsgemäße Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung 0,5 bis 3 g, insbesondere 0,7 bis 2 g/100 ml Glutamin in Kombination mit dem eingangs genannten Fettsäuremuster und einem Fettgehalt von 20 bis 30, insbesondere 25 Energieprozent. Der Glutamingehalt der erfindungsgemäßen Sondennahrungen ist auf die besonderen Bedürfnisse der genannten Zielgruppe abgestimmt. Für das erfindungsgemäße Präparat konnte ein Glutamin-angereichertes Proteinhydrolysat zur Verfügung gestellt werden, das in dieser Formulierung auch während des Herstellungsverfahrens seine Stabilität erhält. Der Glutamingehalt in den erfindungsgemäßen Präparaten entspricht einer Tagesdosis von durchschnittlich 16 g.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Tumorkranken, enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 60 Energieprozent umfaßt und einen Glutamingehalt von 0,5 bis 3 g/100 ml.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist für die Anwendung des Präparats zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken ein Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, insbesondere 25 Energieprozent in Kombination mit dem genannten Glutamingehalt.

Bei Tumorkranken kann aus metabolischen Gesichtspunkten eine fettreiche Ernährung vorteilhaft sein, so daß eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Präparat zur enteralen und/oder oralen

Ernährung, insbesondere von Tumorkranken umfaßt, das Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser enthält, wobei das Präparat dadurch gekennzeichnet ist, daß der Fettgehalt insbesondere 40 bis 60 Energieprozent in Verbindung mit dem genannten Glutamingehalt beträgt.

5 Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Glutamingehalt von 1 bis 3 g/100 ml. Bei höherer Dosierung besteht das Risiko einer Aminosäure-Imbalanz, so daß der Bedarf an essentiellen Fettsäuren nicht gedeckt wird.

10 In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Präparate Antioxidantien, ausgewählt aus Vitamin E, Vitamin C,  $\beta$ -Carotin und/oder Selen. Besonders bevorzugt ist es, die antioxidativen Vitamine in einer möglichst hohen Dosierung einzusetzen, wobei gemäß der vorliegenden Erfindung die Mengengrenzen an den zur Zeit in Deutschland vorgegebenen maximal zulässigen Tagesmengen der Diätverordnung angesiedelt sind. Die bevorzugten Mindestmengen der Antioxidantien sind erforderlich, um die Wirkung zu entfalten.

15 In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es von besonderer Bedeutung, daß das Präparat keinen Zusatz von Arginin enthält. Auch in diesem Fall ist jedoch das Präparat nicht notwendigerweise Arginin-frei, da Arginin als Bestandteil von Proteinen und Proteinhydrolysaten vorkommt und somit bei Verwendung dieser Bestandteile ein inhärenter Argininanteil in dem Präparat enthalten ist. Dementsprechend ist eine Anreicherung mit Arginin nicht empfehlenswert. Dies entspricht auch dem Konsens der Panel Discussion "Arginin-Supplementation in der enteralen und parenteralen Ernährung, Facts and Fiction" anlässlich der Jahrestagung der DGEM und AKE im März 1994.

20 Zum Erhalt von purinfreier Sondennahrung ist es im Sinne der vorliegenden Erfindung bevorzugt, keine RNA-Hefen einzusetzen.

25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Präparat vorzugsweise durch einen Cysteingehalt von 30 bis 400 mg/100 ml gekennzeichnet. Dieser Konzentrationsbereich kann einerseits einen therapeutischen Effekt auslösen, andererseits wird durch die Begrenzung von 400 mg/ 100 ml dem Risiko einer Aminosäure-Imbalanz vorgebeugt.

Eine weitere unabhängige Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung von Präparaten wie oben definiert zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischen Entzündungsgeschehen oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

30 Das nachfolgende Ausführungsbeispiel gibt eine geeignete Rezeptur beziehungsweise die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Präparats wieder.

35

40

45

50

55

60

65

## Ausführungsbeispiel

## Bilanzierte Diät für Heranwachsende und Erwachsene

## Zusammensetzung

Angaben pro 100 ml

Wasser	77,40 ml
Maltodextrin	17,79 g
hydrolysiertes Milcheiweiß	4,52 g
hydrolysiertes Pflanzeneiweiß	3,62 g
Sojaballaststoff	1,78 g
pflanzliche Öle *)	1,61 g
MCT-Öl	1,48 g
Stärke	0,50 g
Emulgator: Lecithin	0,25 g
Natriumchlorid	0,23 g
di-Kaliumhydrogenphosphat	0,17 g
tri-Kaliumcitrat H <sub>2</sub> O	0,14 g
Fischöl	0,13 g
tri-Natriumcitrat 2 H <sub>2</sub> O	0,09 g
Magnesiumcarbonat	0,06 g
Calciumhydrogenphosphat	0,03 g
tri-Magnesiumcitrat wfr.	0,03 g
tri-Calciumcitrat 4 H <sub>2</sub> O	0,01 g
Vitamin C	8,00 mg
Eisen-III-pyrophosphat	3,10 mg

\*) Pflanzliche Öle:

Küböl 1,184 g

Borretschöl 0,165 g

Nachtkerzenöl 0,259 g

## Zusammensetzung

Angaben pro 100 ml

5	Zinksulfat H <sub>2</sub> O	2,74 mg
	Vitamin E	1,60 mg
10	Nicotinsäureamid	1,47 mg
	Calcium-Pantothenat	1,00 mg
	Kupfersulfat 5 H <sub>2</sub> O	0,99 mg
15	Mangan-II-chlorid 4 H <sub>2</sub> O	0,96 mg
	Natriumfluorid	0,35 mg
20	Vitamin B2	0,20 mg
	Vitamin B6	0,20 mg
	Vitamin B1	0,16 mg
25	β-Carotin	0,13 mg
	Vitamin A	0,12 mg
30	Chrom-III-chlorid 6 H <sub>2</sub> O	40,99 µg
	Natriummolybdat 2 H <sub>2</sub> O	32,80 µg
	Natriumselenit 5 H <sub>2</sub> O	22,20 µg
35	Kaliumiodid	20,90 µg
	Folsäure	20,00 µg
40	Biotin	9,00 µg
	Vitamin K1	5,33 µg
45	Vitamin D3	0,84 µg
	Vitamin B12	0,60 µg

50

55

60

65



## Typanalyse

Angaben pro 100 ml

Energie	kcal	133
Protein	g	6,67
Glutamin	g	1,07
Kohlenhydrate	g	18,33
Fett	g	3,70
MCT	g	1,48
Ölsäure	g	0,95
Linolsäure	g	0,69
Linolensäuren	g	0,21
alpha-Linolensäure	g	0,14
gamma-Linolensäure	g	0,07
EPA/DHA	g	0,07
Ballaststoffe	g	1,33
Wasser	ml	77,00
Osmolalität	mosm/kg	520
Osmolarität	mosm/l	400
Natrium	mg	146,60
Kalium	mg	226,60
Calcium	mg	66,70
Magnesium	mg	26,70
Phosphor	mg	66,60
Chlorid	mg	146,60
Eisen	mg	1,40

Angaben pro 100 ml

5	Zink	mg	1,000
	Kupfer	mg	0,253
	Iod	mg	0,016
10	Chrom	mg	0,008
	Fluorid	mg	0,160
15	Mangan	mg	0,267
	Molybdän	mg	0,013
	Selen	mcg	6,660
20	Vitamine		
	A	mg	0,120
25	D	mcg	0,840
	E	mg	1,600
	K	mcg	5,330
30	B1	mg	0,160
	B2	mg	0,200
35	B6	mg	0,200
	B12	mcg	0,600
40	C	mg	8,000
	Niacin	mg	1,466
	Folsäure	mg	0,020
45	Pantothenensäure	mg	1,000
	Biotin	mg	0,009
50	beta-Carotin	mg	0,13

## Patentansprüche

1. Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorpatienten, enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser mit einem Fettgehalt von 20 bis 30 Energieprozent, wobei das Fettsäuremuster
  - (a) einen MCT-Anteil von 30–70%
  - (b) ein Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren von 1 zu 3,1 bis 1 zu 7
  - (c) ein Verhältnis der  $\omega$ -6-Fettsäuren zu  $\omega$ -9-Fettsäuren von 1 zu 0,7 bis 1 zu 1,4 und
  - (d) ein Verhältnis der einfach ungesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren von 1 zu 0,5 bis 1 zu 1,5 aufweist.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Fettgehalt von 25 Energieprozent umfaßt.
3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fettsäuremuster ein Verhältnis der  $\omega$ -3-Fettsäuren zu  $\omega$ -6-Fettsäuren im Bereich von 1 : 3,1 bis 1 : 5 aufweist.
4. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Fettsäuremuster durch Mischung von MCT-Öl, Rüböl, Borretschöl, Nachtkerzenöl und/oder Fischöl eingestellt wird.
5. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß es einen

Glutamingehalt von 0,5 bis 3 g, insbesondere 0,7 bis 2 g pro 100 ml aufweist.

6. Präparat zur enteralen und/oder oralen Ernährung, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettkomponente Borretschöl und/oder Nachtkerzenöl enthält.

7. Präparat zu enteralen und/oder oralen Ernährung, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion oder Tumorkranken, enthaltend Eiweiß, Kohlenhydrate, Fett, Ballaststoffe und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 60 Energieprozent und der Glutamingehalt 0,5 bis 3 g/100 ml beträgt. 5

8. Präparat nach Anspruch 7, insbesondere von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 30 Energieprozent, insbesondere 25 Energieprozent beträgt.

9. Präparat nach Anspruch 7, insbesondere von Tumorkranken, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettgehalt 20 bis 60 Energieprozent, insbesondere 40 bis 60 Energieprozent beträgt. 10

10. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß Glutamin in Form von besonders glutaminreichen Proteinhydrolysaten vorliegt.

11. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es Antioxidantien ausgewählt aus Vitamin E, Vitamin C, beta-Carotin und/oder Selen enthält. 15

12. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 bis 5 mg Vitamin E pro 100 ml Lösung, insbesondere 1—3 mg enthält.

13. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es 6 bis 30 mg Vitamin C pro 100 ml Lösung, insbesondere 6 bis 15 mg enthält.

14. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es 0,1 bis 1 mg beta-Carotin pro 100 ml Lösung enthält. 20

15. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es 2 bis 15 µg Selen pro 100 ml Lösung, insbesondere 4 bis 10 µg enthält.

16. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es keinen Zusatz von Arginin enthält. 25

17. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß es keine RNA-Hefen enthält.

18. Präparat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Cysteingehalt von 30—400 mg pro 100 ml Lösung aufweist.

19. Verwendung von Präparaten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 zur Ernährung von Patienten mit geschwächter Immunfunktion, Tumorkranken, Patienten mit HIV-Infektion, Patienten in der postoperativen Phase, septischen Patienten, Patienten mit proinflammatorischem Entzündungsgeschehen oder Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. 30

35

MCT = mittelkettige Fettsäuren

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

**THIS PAGE BLANK (US)**